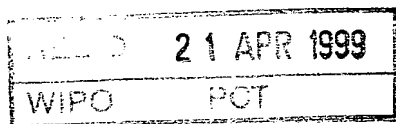




PCT/EP+99/011191
09.03.22146 d.C.E. - 1-4-7
EP99/1191

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



EPO - DG 1

31.03.1999

(60)

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. PD98.A.000037

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

17 FEB. 1999

R ma, li

IL REGGENTE

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE
D.ssa Paola DI CINTIO

Paola Di Cintio



SR

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS S.r.l.**
Residenza **BRINDISI**

codice **01510440744**

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.S.M.

Cognome e nome

Denominazione studio di appartenenza

Codice

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario **FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS S.r.l.**

Ponte della Fabbrica 3/A ABANO TERME

La **35031** prov **PD**

D. TITOLO

classe procedura (se di cui)

numero carteggio

"Acido ialuronico solfato e suoi derivati legati covalentemente a polimeri sintetici per la preparazione di biomateriali e per il rivestimento di oggetti biomedicali in campo sanitario e chirurgico"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: ☐ SI ☒ NO

INVENTORI DESIGNATI

Cognome nome

DE SIGNA D'ART.

PROTOCOLLO

1. **BARBUCCI Rolando**

2. **MAGNANI Agnese**

3. **CONSUMI Marco**

4. **CALLEGARO Lanfranco**

E. PRIORITÀ

Indicazione di organizzazione

tipo di priorità

data di deposito

data di deposito

numero

SOGLIAMENTO RISERVE

Data

N. Protocollo

G. CENTRO AGILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

Nessuna----

I. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. n.	Prov.	N. pag.	Descrizione
1	PROV.	21	Resunto con disegno
0	PROV.	1	disegno (configurazione)
0	RIS		lettera d'incarico, procedura, regolamento, procedura, per la
0	RIS		designazione inventore
0	RIS		documenti di priorità
0	RIS		autorizzazione di deposito
0	RIS		nominativo completo di inventore

CINQUECENTOSESSANTACINQUEMILA--

COMPILATO IL **20 02 1998**

FIRMA DEL RICHIEDENTE

Fidia Advanced Biopolymers s.r.l.

Dot. Lanfranco Callegaro

Presidente

CONTINUA SINO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO **SI**

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

PADOVA

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA
NOVANTOTTO

PD 98 A 000037

L'anno millenovecento

VENTICINQUE

FEBBRAIO

Il (i) richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di,

agli allegati, per la

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

NESSUNA

IL DEPOSITANTE

Daniel Franco



L'UFFICIALE ROGANTE

S. Salvi

NUMERO DOMANDA PD 98 A 000037

REG. A

DATA DI DEPOSITO

02/1998

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

RICHIEDENTE (I)

Denominazione

Fidia Advanced Biopolymers S.r.l.

Residenza

Brindisi

TITOLO

"Acido ialuronico solfatato e suoi derivati legati covalentemente a polimeri sintetici per la preparazione di biomateriali e per il rivestimento di oggetti biomedicali in campo sanitario e chirurgico"

Esse proposta (sez. cl. scl)

(gruppo/sottogruppo)

RIASSUNTO

La presente invenzione descrive nuovi derivati emocompatibili costituiti da un poliuretano legato covalentemente all'acido ialuronico solfatato o ai suoi derivati solfatati ed il processo per la loro preparazione.

DISEGNO



Descrizione di una domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo "Acido ialuronico solfatato e suoi derivati legati covalentemente a polimeri sintetici per la preparazione di biomateriali e per il rivestimento di oggetti biomedicali in campo sanitario e chirurgico", della Fidia Advanced Biopolymers S.r.l. con sede in Via De' Carpentieri 3, 72100 - Brindisi, Italia, nella persona del suo Presidente e Legale Rappresentante, Dr. Lanfranco Callegaro.

Inventori: Rolando BARBUCCI

Marco CONSUMI

Agnese MAGNANI

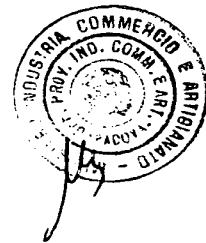
Lanfranco CALLEGARO

Depositata il con N. **PD 98 A 0 0 0 0 3 7**

**** *

OGGETTO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione descrive nuovi derivati emocompatibili costituiti da un poliuretano legato covalentemente all'acido ialuronico solfatato o ai suoi derivati solfatati ed il processo per la loro preparazione.



CAMPO DELL'INVENZIONE

Notevoli sforzi sono stati compiuti negli ultimi decenni nella sintesi e nella modifica superficiale di sempre nuove classi di polimeri allo scopo di disporre di materiali bio- ed emo-compatibili da utilizzare in chirurgia.

I poliuretani vengono largamente utilizzati nelle applicazioni biomediche in quanto presentano buone proprietà meccaniche e di emocompatibilità.

Per migliorare ulteriormente quest'ultima proprietà, sono state legate sulla superficie del poliuretano molecole capaci di inibire il processo coagulativo.

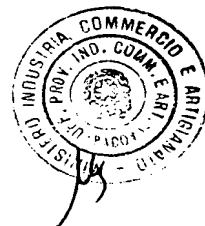
Queste sostanze vengono di solito scelte fra quelle in grado di impedire l'adesione piastrinica e l'aggregazione piastrinica, o di bloccare i fattori della coagulazione.

Tra gli agenti modificanti è stata utilizzata l'eparina, che può essere legata alla superficie polimerica con legami sia ionici (US 4,944,767) sia covalenti (W. Marconi et al., Makromol. Chem. 194, 1347-1356 (1993)).

Questi legami possono essere effettuati dopo avere modificato chimicamente la superficie polimerica introducendo gruppi reattivi quali, ad esempio, carbossili, ossidrili, gruppi amminici.

Altri agenti modificanti aventi proprietà anticoagulanti sono l'acido ialuronico O-solfatato e i suoi derivati O-solfatati, preparati secondo il metodo descritto nella domanda di brevetto internazionale della Richiedente Pubbl. No. W0 95/25751.

Infine, di notevole importanza sono anche l'acido ialuronico N-solfatato e i suoi derivati N-solfatati, eventualmente salificati, in cui le glucosammine risultano parzialmente N-solfatate o parzialmente N-solfatate e parzialmente o totalmente O-solfatate in posizione 6 come



descritto nella domanda di brevetto italiana della Richiedente N. PD97A000064 depositata il 4.4.97.

Tali derivati solfatati hanno proprietà anticoagulante, non-trombogenica, antivirale, antiinfiammatoria ed è stato dimostrato che inibiscono l'adesione, l'aggregazione e l'attivazione piastrinica.

Uno dei problemi principali dovuti all'utilizzo dell'eparina, è la sua alta velocità di degradazione ad opera dell'enzima eparinasi che ne limita l'applicabilità nei settori chirurgici, come ad esempio quello cardiovascolare, in cui può essere necessario l'impiego di dispositivi per i quali l'assenza di trombogenicità deve essere garantita per tempi sufficientemente lunghi.

I derivati solfatati, invece, mostrano il notevole vantaggio di resistere all'enzima ialuronidasi e quindi di assicurare l'attività anticoagulante per tempi molto più lunghi rispetto a quelli dell'eparina (G. Abatangelo et al., Biomaterials 18, 1997, 1411-1415)

Tuttavia, i suddetti derivati non possono essere processati in forme di biomateriali in quanto tali.

Scopo della presente invenzione è quello di fornire nuovi derivati, ad alta emocompatibilità, costituiti da un poliuretano legato covalentemente all'acido ialuronico solfatato o ai suoi derivati solfatati. Tale biomateriale mantiene le caratteristiche meccaniche (resistenza all'usura e alla flessione, elasticità, ecc.) e di stabilità del poliuretano e le attività anticoagulante, inibente l'adesione, attivazione, l'aggregazione



piastrinica e la resistenza alla ialuronidasi dei derivati solfatati.

Inoltre, i derivati secondo la presente invenzione presentano il notevole vantaggio di poter essere facilmente immobilizzati sulla superficie polimerica di oggetti biomedicali sfruttando la loro solubilità in solvente organico.

Infatti, la superficie dell'oggetto costituito da materiale polimerico può essere trattata con la soluzione organica del derivato provocando una solubilizzazione degli strati superficiali del polimero e, per successiva evaporazione del solvente, il derivato rimane adeso alla superficie, fondendosi con il materiale polimerico di cui è costituito l'oggetto.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione descrive nuovi derivati emocompatibili costituiti da un poliuretano legato covalentemente all'acido ialuronico solfatato o ai suoi derivati solfatati ed il processo per la loro preparazione.

La preparazione dell'acido ialuronico O-solfatato e dei suoi derivati o-solfatati viene descritta nella domanda di brevetto della Richiedente Pubbl. No. WO95/25751.

Per acido ialuronico N-solfatato e suoi derivati N-solfatati, si intende acido ialuronico o suoi derivati in cui le glucosammine risultano parzialmente N-solfatate o parzialmente N-solfatate e parzialmente o totalmente O-solfatate in posizione 6.

Tali composti vengono preparati mediante reazione di solfatazione



controllata del gruppo amminico della glucosammina dell'acido ialuronico, preventivamente N-de-acetilato in accordo alla procedura descritta da P. Shaklee (1984) Biochem. J. 217, 187-197.

Per derivati parzialmente 2-N-solfatati e 6-O- solfatati si intendono quei prodotti in cui, oltre al gruppo amminico della glucosammina, nel processo di solfatazione viene coinvolta totalmente o parzialmente la funzione ossidrilica primaria dello stesso residuo come descritto nella precedente domanda di brevetto italiana della Richiedente N. PD97A000064 depositata il 4.4.97.

Inoltre per derivati solfatati dell'acido ialuronico si intendono i seguenti esteri: gli esteri parziali o totali in cui una parte o tutti i gruppi carbossilici sono fatti reagire con alcoli delle serie alifatica, aromatica, arilalifatica, cicloalifatica, eterociclica (EP 0216453); gli esteri reticolati in cui una parte o la totalità dei gruppi carbossilici appartenenti al residuo D-glucuronico vengono fatti reagire rispettivamente: i) mediante l'impiego di agenti condensanti, con le funzioni alcoliche della stessa catena polisaccaridica o di altre catene, generando esteri interni (o lattonici) e esteri inter-molecolari (EP 0341745); ii) con poli-alcoli della serie alifatica, aromatica, arilalifatica , cicloalifatica, eterociclica, generando delle reticolazioni mediante catene spaziatrici (EP 265116).

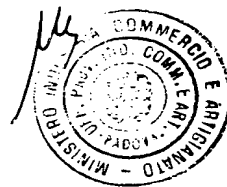
I composti secondo la presente invenzione, ottenuti mediante legame covalente tra il poliuretano e i composti solfatati, possono essere utilizzati da soli o in associazione con altri polimeri naturali, sintetici o



semisintetici e/o sostanze farmaceuticamente attive per la preparazione e il rivestimento di oggetti biomedicali.

Le sostanze farmaceuticamente attive che possono essere utilizzate sono, ad esempio, antibiotici, antiinfettivi, antimicrobici, antivirali, citostatici, antitumorali, antiinfiammatori, cicatrizzanti, anestetici, agonisti e antagonisti colinergici o adrenergici, antitrombotici, anticoagulanti, emostatici, fibrinolitici, trombolitici, proteine e loro frammenti, peptidi, polinucleotidi, fattori di crescita, enzimi, vaccini.

Tra i polimeri naturali si possono usare, ad esempio, collagene, coprecipitati di collagene e glicosamminoglicani, cellulosa, polisaccaridi in forma di gel quali la chitina, il chitosano, la pectina o l'acido pectico, l'agar, l'agarosio, lo xantano, il gellano, l'acido alginico o gli alginati, polimannani o poliglicani, amido, gomme naturali. I polimeri semisintetici, ad esempio, possono essere scelti dal gruppo consistente in collagene reticolato con agenti, quali aldeidi o precursori delle stesse, acidi dicarbossilici o loro alogenuri, diammine, derivati della cellulosa, dell'acido ialuronico, della chitina o del chitosano, del gellano, dello xantano, della pectina o dell'acido pectico, dei poliglicani, del polimannano, dell'agar, dell'agarosio, della gomma naturale, dei glicosamminoglicani. Infine, tra i polimeri sintetici possono essere usati, ad esempio, l'acido polilattico, acido poliglicolico o copolimeri degli stessi o dei loro derivati, polidiossani, polifosfazeni, resine polisulfoniche, PTFE.



Le forme di biomateriale in cui possono essere processati i derivati secondo la presente invenzione sono, ad esempio, spugne, pellicole, membrane, fili, tamponi, tessuto non tessuto, microsfele, nanosfele, garze, gel, tubicini.

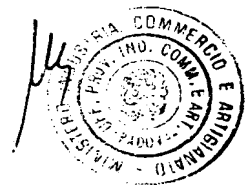
I biomateriali così ottenuti possono essere impiegati nell' area cardiovascolare o, comunque, in tutte le applicazioni che implicano contatti con il sangue o con i tessuti corporei altamente vascolarizzati.

I suddetti biomateriali possono essere impiegati vantaggiosamente in diversi campi chirurgici: nella chirurgia interna, osteoarticolare, nervosa, anastomotica, viscoelastica, oftalmica, oncologica, plastica estetica, otorinolaringologica, addomino pelvica, uroginecologica, cardiovascolare, nella prevenzione delle adesioni post chirurgiche, nella prevenzione di cicatrici ipertrofiche.

I biomateriali secondo la presente invenzione possono essere utilizzati, oltre che nel campo chirurgico, in emodialisi, in cardiologia, in dermatologia, in oftalmologia, in otorinolaringoiatria, in odontologia, in ginecologia, in urologia, nella circolazione ed ossigenazione extra-corporea.

I suddetti biomateriali, nelle diverse forme, possono altresì essere usati vantaggiosamente come supporto per la crescita delle cellule quali, ad esempio, cellule mesenchimali o cellule mature per l'ottenimento di tessuto connettivo, ghiandolare, nervoso.

Questi composti possono anche essere impiegati nei processi di



preparazione o di rivestimento di oggetti utilizzati sia in campo medico sia in altri settori dell'industria, fornendo nuove caratteristiche biologiche alla superficie del materiale impiegato come supporto.

Gli oggetti che possono essere preparati o rivestiti sono, ad esempio, cateteri, tubicini, sonde, valvole cardiache, protesi di tessuto molle, protesi di origine animale quali, ad esempio, valvole cardiache di maiale, tendini artificiali, protesi ossee e cardiovascolari, lenti a contatto, ossigenatori di sangue, reni, cuore, pancreas, fegato artificiali, sacche per sangue, siringhe, strumenti chirurgici, sistemi di filtrazione, strumenti da laboratorio, contenitori per colture e per la rigenerazione di cellule e tessuti, supporti per peptidi, proteine, anticorpi.

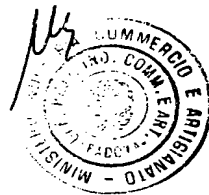
Il processo di preparazione dei derivati secondo la presente invenzione prevede l'utilizzo di opportuni composti in grado di creare un ponte tra il poliuretano e l'acido ialuronico solfatato o i suoi derivati solfatati.

Questi ultimi, infatti, vengono legati al poliuretano, ad esempio, via esametilendiisocianato (HMDI) o via N-N'dicicloesilcarbodiimide (DCC) e acido bromoacetico.

ESEMPIO 1.

Processo di preparazione del materiale costituito da poliuretano legato covalentemente all'acido ialuronico solfatato (PU-HAsolf) via N-N'dicicloesilcarbodiimide (DCC) e acido bromoacetico.

A 30 ml di soluzione di poliuretano al 10% (p/v) in DMF, si aggiungono 1,5 g di dicicloesilcarbodiimide sotto agitazione.



Una volta disciolta la dicicloesilcarbodiimide si aggiungono, goccia a goccia, 1,8 g di acido bromoacetico sciolto nella minima quantità di DMF.

Dopo 30-40 minuti si filtra la soluzione per separarla dal precipitato bianco di dicicloesilurea. Si aggiungono 200 mg di acido ialuronico solfatato (peso molecolare 200KDa e grado di solfatazione 3,5), bicarbonato di sodio e si lascia reagire per 24 ore sotto agitazione a 25 °C.

Si filtra nuovamente se vi è precipitato e si procede con il "casting" su Petri.

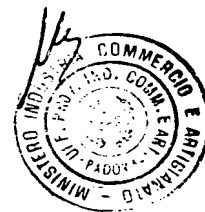
Di seguito sono riportati gli spettri Infra-rosso (Figura 1) dell'acido ialuronico solfatato con grado di solfatazione 3,5, del derivato PU-HAsolf allo stato secco e allo stato umido.

Il materiale PU-HAsolf allo stato secco mostra lo spettro tipico del poliuretano non modificato con acido ialuronico solfatato, mentre allo stato umido risultano evidenti i picchi tra 3600 e 2800 cm^{-1} e a 1654 cm^{-1} dei gruppi funzionali dell'acido ialuronico solfatato.

ESEMPIO 2

Processo di preparazione del materiale costituito da poliuretano legato covalentemente all'acido ialuronico solfatato (PU-HAsolf) via esametilendiisocianato (HMDI)

300 mg di acido ialuronico solfatato con grado di solfatazione 3,5, in cui il carbossile è nella forma acida, vengono sciolti nella minima quantità



di DMF.

A solubilizzazione avvenuta si introduce la soluzione in un pallone contenente 200 μ l di HMDI sotto agitazione e in atmosfera inerte.

Dopo 30 min. vengono addizionati 10 ml di una soluzione di poliuretano al 10% (p/v).

La soluzione viene lasciata sotto agitazione e in atmosfera inerte alla temperatura di 45-50 °C per 3 giorni. Si procede poi al "casting" su Petri.

ESEMPIO 3

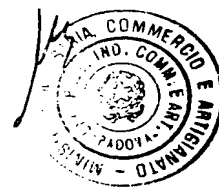
Processo di preparazione del materiale costituito da poliuretano legato covalentemente all'acido ialuronico solfatato (PU-HANsolf) via N-N'dicicloesilcarbodiimide (DCC) e acido bromoacetico.

A 30 ml di soluzione di poliuretano al 10% (p/v) in DMF, si aggiungono 1,5 g di dicicloesilcarbodiimide sotto agitazione.

Una volta disciolta la dicicloesilcarbodiimide si aggiungono, goccia a goccia, 1,8 g di acido bromoacetico sciolto nella minima quantità di DMF.

Dopo 30-40 minuti si filtra la soluzione per separarla dal precipitato bianco di dicicloesilurea. Si aggiungono 200 mg di acido ialuronico N-solfatato (peso molecolare 200KDa e percentuale di solfatazione del 30%), bicarbonato di sodio e si lascia reagire per 24 ore sotto agitazione a 25 °C.

Si filtra nuovamente se vi è precipitato e si procede con il "casting" su



Petri.

Tuttavia tali metodi non sono limitativi per gli scopi dell'invenzione e tutte quelle variazioni che apparirebbero evidenti al tecnico del ramo sono comprese nella invenzione.

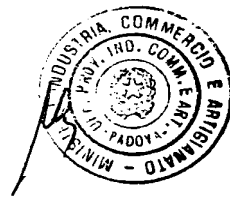
ESEMPIO 4

Test di adesione piastrinica sul materiale ottenuto secondo l'esempio

Il sangue è stato prelevato da un donatore sano, non fumatore, che non aveva assunto farmaci nei 14 giorni precedenti il prelievo. Il Plasma Ricco in Piastrine (PRP) è stato ottenuto centrifugando il sangue intero a 250 giri per 25 minuti a temperatura ambiente.

Un ml di PRP è stato messo a contatto con ciascun campione (0,5 cm x 0,5 cm) del polimero in esame e vi è stato lasciato per 3 ore a temperatura ambiente allo scopo di favorire l'adesione piastrinica. I

campioni sono stati poi lavati in PBS (Phosphate Buffer Solution) per rimuovere le piastrine non adese alla superficie ed incubati in una soluzione di gluteraldeide al 2,5% (v/v) in cacodilato di sodio 100 mM per 30 minuti. Successivamente, i "films" sono stati lavati in cacodilato di sodio 100 mM per 30 secondi, sciacquati in acqua distillata e lasciati nella prima soluzione disidratante (70% v/v di etanolo in acqua distillata) per 15 minuti. I campioni sono stati poi trasferiti nella seconda soluzione disidratante (90% v/v di etanolo in acqua distillata) per altri 15 minuti ed infine in etanolo assoluto per ulteriori 15 minuti.



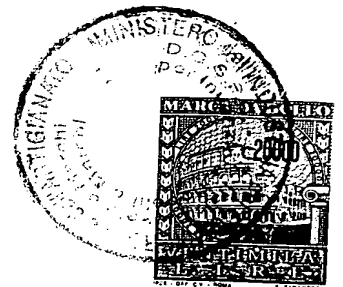
Tutti i campioni sono stati poi disidratati sotto vuoto per 12 ore, metallizzati con oro ed analizzati al Microscopio Elettronico a Scansione (SEM) (Figure 2, 3, 4).

Come si può osservare nelle figure 2, 3, 4, la superficie del materiale si presenta morfologicamente irregolare e caratterizzata dalla presenza di numerose fessure di dimensioni variabili. Malgrado tale irregolarità, il 90% del materiale non presenta fenomeni di adesione piastrinica. Solo nel restante 10% della superficie si rileva la presenza di piastrine che, in certi casi, hanno formato piccoli aggregati mentre in altri mostrano di aver mantenuto la loro individualità anche se hanno perso la loro caratteristica forma discoidale, tipica delle piastrine non attivate, ed hanno estruso pseudopodi con i quali aderiscono strettamente alla superficie.

ESEMPIO 5

Tempo di trombina misurato utilizzando il materiale ottenuto mediante l'esempio 1

La capacità del nuovo derivato secondo la presente invenzione di aumentare il tempo di coagulazione del sangue viene misurata mediante il test del tempo di trombina condotto utilizzando un coagulometro. Viene determinato il tempo necessario per trasformare il fibrinogeno in fibrina dopo aggiunta di un eccesso di trombina in un campione di sangue in presenza del polimero. Oltre i 120 secondi la prova non è più significativa.



I risultati sono riportati nella seguente tabella:

Tabella 1

CAMPIONI	TEMPO DI TROMBINA (sec)
Controllo (polistirene)	$12,1 \pm 0,9$
PU	$12,5 \pm 0,4$
PU-HAsolf lato aria (\varnothing 0,8 cm)*	$25,4 \pm 1,5$
PU-HAsolf lato vetro (\varnothing 0,8 cm)*	> 120
PU-HAsolf (0,8 cm x 0,5 cm)#	$26,2 \pm 3,8$

Legenda:

PU = poliuretano

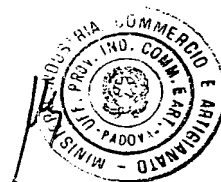
PU-HAsolf = poliuretano legato covalentemente all'acido ialuronico solfatato

* = Il Tempo di Trombina è stato determinato direttamente sul materiale dopo incubazione a 37°C per 10 minuti

= Il Tempo di Trombina è stato determinato sul plasma dopo contatto con materiale per 10 minuti a 37°C

La tabella mostra che l'attività anticoagulante si manifesta sul lato del film a contatto del vetro in quanto a causa dell'ambiente polare il gruppo dell'acido ialuronico solfatato è esposto sulla superficie, invece non si ottengono gli stessi risultati per il lato a contatto con l'aria.

Essendo l'invenzione così descritta, è chiaro che questi metodi possono essere modificati in vari modi. Tali modificazioni non sono da considerarsi come divergenze dallo spirito e dalle prospettive dell'invenzione e tutte quelle modificazioni che apparirebbero evidenti ad un esperto nel campo sono comprese nell'ambito delle seguenti rivendicazioni:



RIVENDICAZIONI

- 1) Derivati emocompatibili costituiti da un poliuretano legato covalentemente all'acido ialuronico solfatato o ai suoi derivati solfatati eventualmente in associazione con polimeri naturali, sintetici, semisintetici e/o sostanze farmaceuticamente attive.
- 2) Derivati emocompatibili secondo la rivendicazione 1, in cui l'acido ialuronico e i suoi derivati sono solfatati sul gruppo ossidrilico.
- 3) Derivati emocompatibili secondo la rivendicazione 1, in cui le glucosammine dell'acido ialuronico o dei suoi derivati risultano parzialmente N-solfatate o parzialmente N-solfatate e parzialmente o totalmente O-solfatate in posizione 6.
- 4) Derivati emocompatibili secondo la rivendicazione 1, in cui per derivati dell'acido ialuronico si intendono gli esteri parziali o totali in cui una parte o tutti i gruppi carbossilici sono fatti reagire con alcoli delle serie alifatica, aromatica, arilalifatica, cicloalifatica, eterociclica.
- 5) Derivati emocompatibili secondo la rivendicazione 1, in cui per derivati dell'acido ialuronico si intendono gli esteri reticolati in cui una parte o la totalità dei gruppi carbossilici appartenenti al residuo D-glucuronico vengono fatti reagire rispettivamente: i) mediante l'impiego di agenti condensanti, con le funzioni alcoliche della stessa catena polisaccaridica o di altre catene, generando esteri interni (o lattonici) e esteri inter-molecolari; ii)



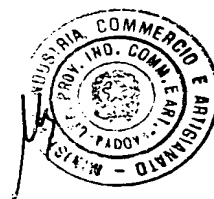
con poli-alcoli della serie alifatica, aromatica, arilalifatica, cicloalifatica, eterociclica, generando delle reticolazioni mediante catene spaziatrici.

- 6) Derivati emocompatibili secondo la rivendicazione 1, in cui le sostanze farmaceuticamente attive sono antibiotici, antiinfettivi, antimicrobici, antivirali, citostatici, antitumorali, antiinfiammatori, cicatrizzanti, anestetici, agonisti e antagonisti colinergici o adrenergici, antitrombotici, anticoagulanti, emostatici, fibrinolitici, trombolitici, proteine e loro frammenti, peptidi, polinucleotidi, fattori di crescita, enzimi, vaccini.
- 7) Derivati emocompatibili secondo la rivendicazione 1, in cui i polimeri naturali sono collagene, coprecipitati di collagene e glicosamminoglicani, cellulosa, polisaccaridi in forma di gel quali la chitina, il chitosano, la pectina o l'acido pectico, l'agar, l'agarosio, lo xantano, il gellano, l'acido alginico o gli alginati, polimannani o poliglicani, amido, gomme naturali.
- 8) Derivati emocompatibili secondo la rivendicazione 1, in cui i polimeri semisintetici sono collagene reticolato con agenti, quali aldeidi o precursori delle stesse, acidi dicarbossilici o loro alogenuri, diammine, derivati della cellulosa, dell'acido ialuronico, della chitina o del chitosano, del gellano, dello xantano, della pectina o dell'acido pectico, dei poliglicani, del polimannano, dell'agar, dell'agarosio, della gomma naturale, dei



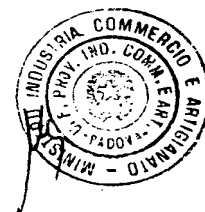
glicosamminoglicani.

- 9) Derivati emocompatibili secondo la rivendicazione 1, in cui i polimeri sintetici sono l'acido polilattico, acido poliglicolico o copolimeri degli stessi o dei loro derivati, polidiossani, polifosfazeni, resine polisulfoniche, PTFE.
- 10) Derivati emocompatibili secondo le rivendicazioni 1-9, per la preparazione o il rivestimento di oggetti biomedicali.
- 11) Derivati emocompatibili secondo la rivendicazione 10, in cui gli oggetti biomedicali sono cateteri, tubicini, sonde, valvole cardiache, protesi di tessuto molle, protesi di origine animale quali, ad esempio, valvole cardiache di maiale, tendini artificiali, protesi ossee e cardiovascolari, lenti a contatto, ossigenatori di sangue, reni, cuore, pancreas, fegato artificiali, sacche per sangue, siringhe, strumenti chirurgici, sistemi di filtrazione, strumenti da laboratorio, contenitori per colture e per la rigenerazione di cellule e tessuti, supporti per peptidi, proteine, anticorpi.
- 12) Derivati emocompatibili secondo le rivendicazioni 1-9, per la preparazione di biomateriali in forma di spugne, pellicole, membrane, fili, tamponi, tessuto non tessuto, microsfele, nanosfele, garze, gel, tubicini.
- 13) Biomateriali emocompatibili costituiti da un poliuretano legato covalentemente all'acido ialuronico solfatato o ai suoi derivati solfatati eventualmente in associazione con polimeri naturali,



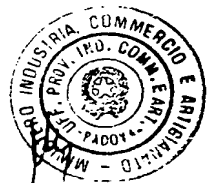
sintetici, semisintetici e/o sostanze farmaceuticamente attive.

- 14) Biomateriali secondo la rivendicazione 13, in cui le sostanze farmaceuticamente attive sono antibiotici, antiinfettivi, antimicrobici, antivirali, citostatici, antitumorali, antiinfiammatori, cicatrizzanti, anestetici, agonisti e antagonisti colinergici o adrenergici, antitrombotici, anticoagulanti, emostatici, fibrinolitici, trombolitici, proteine e loro frammenti, peptidi, polinucleotidi fattori di crescita, enzimi, vaccini.
- 15) Biomateriali secondo la rivendicazione 13, in cui i polimeri naturali sono collagene, coprecipitati di collagene e glicosamminoglicani, cellulosa, polisaccaridi in forma di gel quali la chitina, il chitosano, la pectina o l'acido pectico, l'agar, l'agarosio, lo xantano, il gellano, l'acido alginico o gli alginati, polimannani o poliglicani, amido, gomme naturali.
- 16) Biomateriali secondo la rivendicazione 13, in cui i polimeri semisintetici sono collagene reticolato con agenti quali aldeidi o precursori delle stesse, acidi dicarbossilici o loro alogenuri, diammine, derivati della cellulosa, dell'acido ialuronico, della chitina o del chitosano, del gellano, dello xantano, della pectina o dell'acido pectico, dei poliglicani, del polimannano, dell'agar, dell'agarosio, della gomma naturale, dei glicosamminoglicani.
- 17) Biomateriali secondo la rivendicazione 13, in cui i polimeri sintetici sono l'acido polilattico, acido poliglicolico o copolimeri



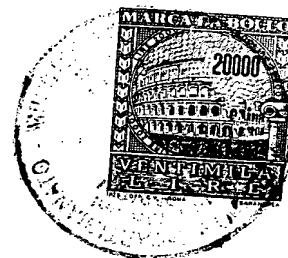
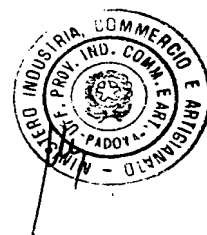
degli stessi o dei loro derivati, polidiossani, polifosfazeni, resine polisulfoniche, PTFE.

- 18) Biomateriali secondo le rivendicazioni 13-17, in forma di spugne, pellicole, membrane, fili, tamponi, tessuto non tessuto, microsfele, nanosfele, garze, gel, tubicini.
- 19) Uso dei derivati emocompatibili secondo le rivendicazioni 1-9, per la preparazione o il rivestimento di oggetti biomedicali.
- 20) Uso dei derivati emocompatibili secondo la rivendicazione 19, in cui gli oggetti biomedicali sono cateteri, tubicini, sonde, valvole cardiache, protesi di tessuto molle, protesi di origine animale quali, ad esempio, valvole cardiache di maiale, tendini artificiali, protesi ossee e cardiovascolari, lenti a contatto, ossigenatori di sangue, reni, cuore, pancreas, fegato artificiali, sacche per sangue, siringhe, strumenti chirurgici, sistemi di filtrazione, strumenti da laboratorio, contenitori per colture e per la rigenerazione di cellule e tessuti, supporti per peptidi, proteine, anticorpi.
- 21) Uso dei derivati emocompatibili secondo le rivendicazioni 1-9, per la preparazione di biomateriali in forma di spugne, pellicole, membrane, fili, tamponi, tessuto non tessuto, microsfele, nanosfele, garze, gel, tubicini.
- 22) Uso dei derivati emocompatibili secondo le rivendicazioni 1-12, in chirurgia.
- 23) Uso dei derivati emocompatibili secondo la rivendicazione 22, in



cui per chirurgia si intende chirurgia interna, osteoarticolare, nervosa, anastomotica, viscoelastica, oftalmica, oncologica, plastica, estetica, otorinolaringologica, addomino pelvica, uroginecologica, cardiovascolare, nella prevenzione delle adesioni post chirurgiche, nella prevenzione di cicatrici ipertrofiche.

- 24) Uso dei derivati emocompatibili secondo le rivendicazioni 1-12, in emodialisi, in cardiologia, in dermatologia, in oftalmologia, in otorinolaringoiatria, in odontologia, in ginecologia, in urologia, nella circolazione ed ossigenazione extra-corporea.
- 25) Uso dei derivati emocompatibili secondo le rivendicazioni 1-12, per la preparazione di supporti per la crescita delle cellule.
- 26) Processo per la preparazione dei biomateriali costituiti da poliuretano legato covalentemente con acido ialuronico solfato o con i suoi derivati solfati comprendente le seguenti fasi:
 - a) reazione del poliuretano con acido bromoacetico in presenza di N,N'-dicicloesilcarbodiimide,
 - b) successiva reazione con acido ialuronico solfato o con i suoi derivati solfati.
- 27) Processo per la preparazione dei biomateriali costituiti da poliuretano legato covalentemente con acido ialuronico solfato o con i suoi derivati solfati comprendente la reazione con esametilendiisocianato.



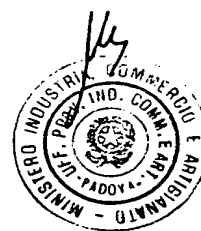
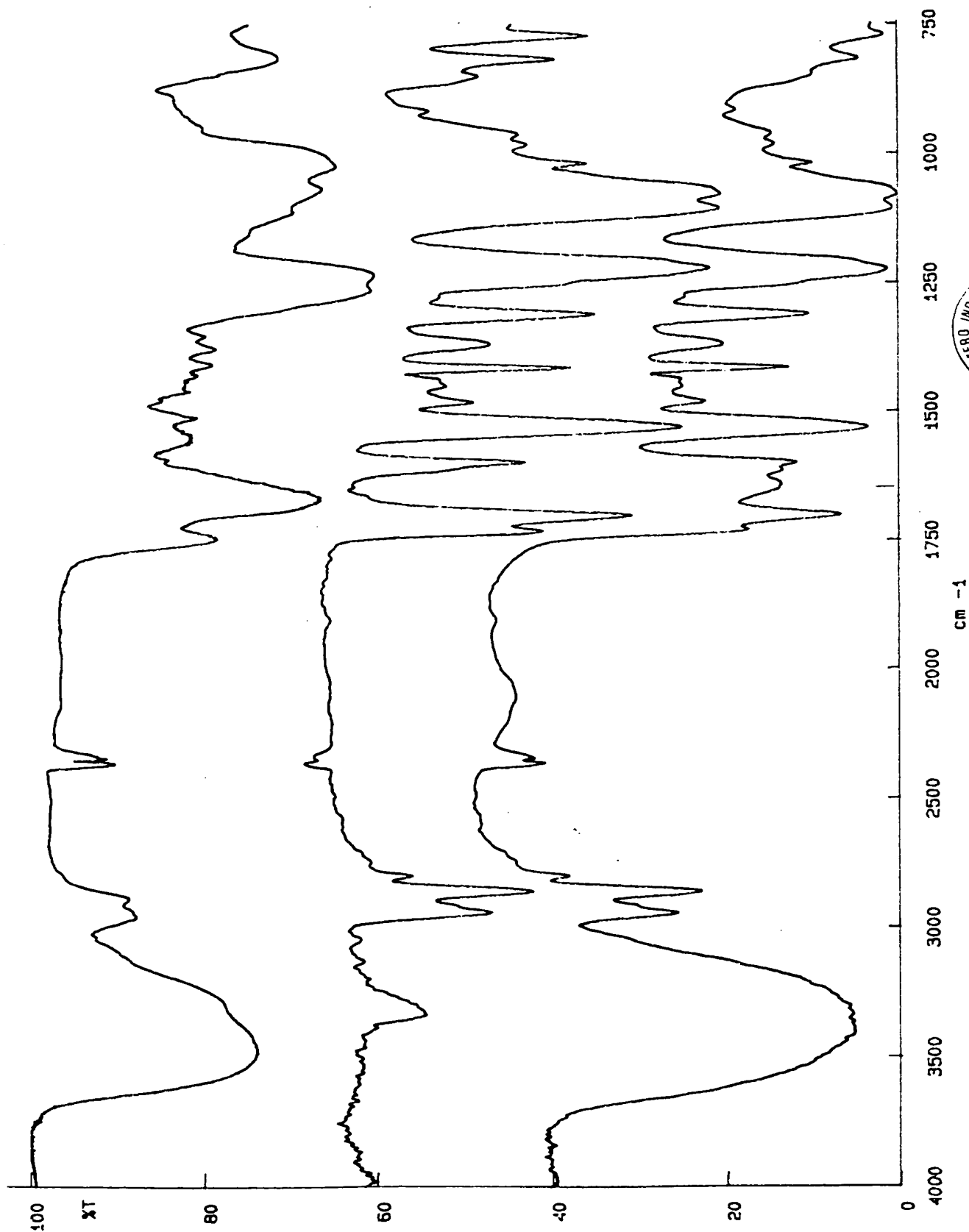
Fidia Advanced Biopolymers S.r.l.
Dott. Lanfranco Gallegaro
Presidente

HA-solfatato

poliuretano

20 -

poliuretano
legato covalente-
mente all'HA-solfato



TEST DI ADESIONE PIASTRINICA
sul materiale ottenuto dall'
esempio 1

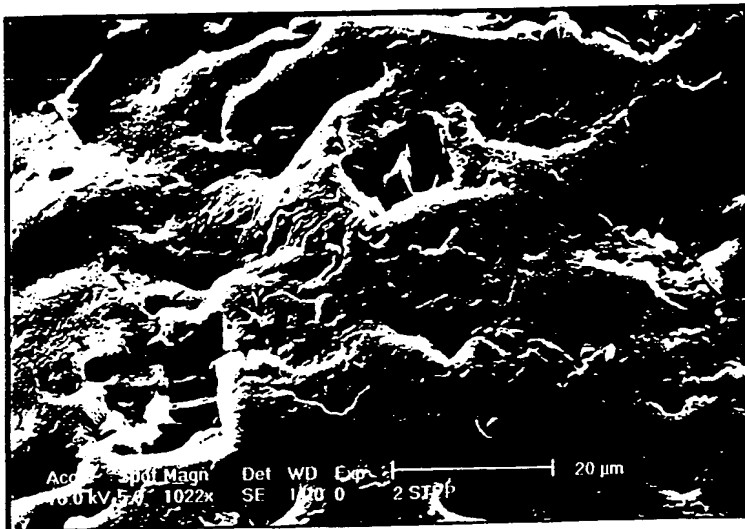


Figura 2

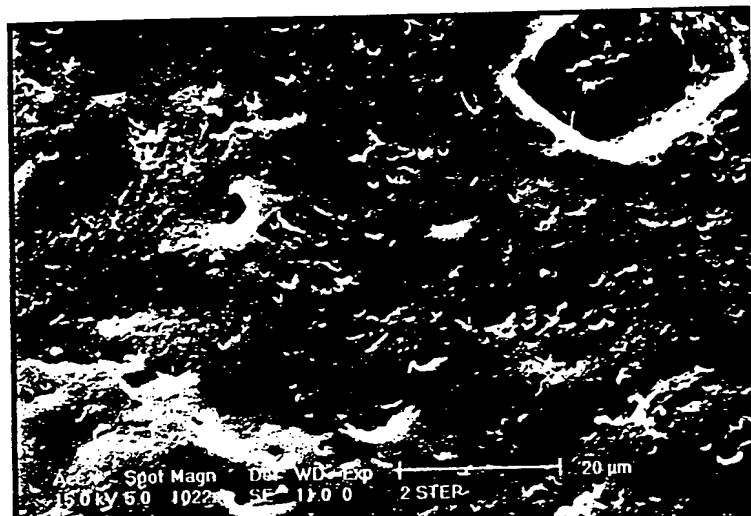


Figura 3

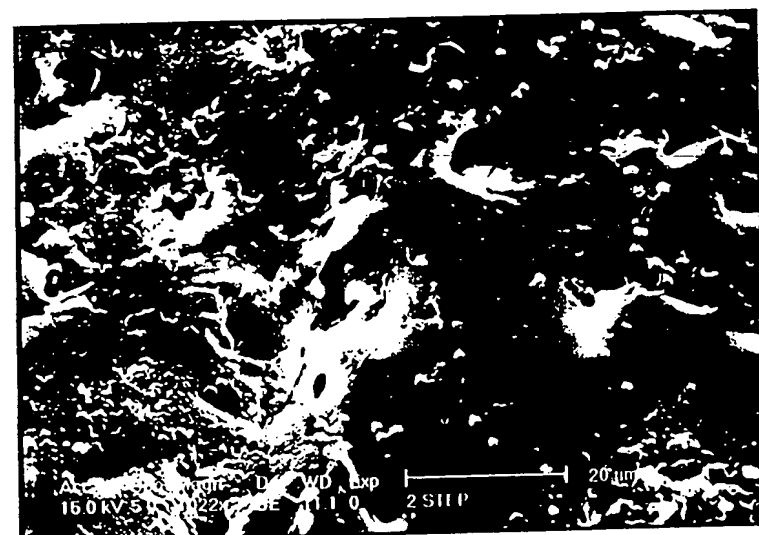


Figura 4